

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 3 月 22 日 (22.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/19790 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 405/00, A61K  
31/5575, A61P 9/10, 27/06, 25/20, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06162

(22) 国際出願日: 2000 年 9 月 8 日 (08.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平 11/256727 1999 年 9 月 10 日 (10.09.1999) JP  
特願平 11/323804

1999 年 11 月 15 日 (15.11.1999) JP  
特願 2000/189121 2000 年 6 月 23 日 (23.06.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤史衛 (SATO,

Fumie) [JP/JP]; 〒251-0026 神奈川県藤沢市鵠沼東 2-1-901 Kanagawa (JP). 田名見亨 (TANAMI, Tohru) [JP/JP]. 田中英雄 (TANAKA, Hideo) [JP/JP]. 小野直哉 (ONO, Naoya) [JP/JP]. 八木 慎 (YAGI, Makoto) [JP/JP]. 平野仁美 (HIRANO, Hitomi) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社特許部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, KR, US.

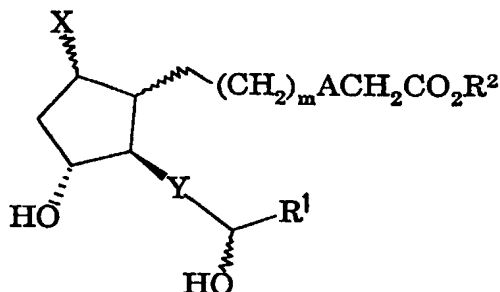
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROSTAGLANDIN DERIVATIVES

(54) 発明の名称: プロスタグランジン誘導体



(I)

(57) Abstract: Prostaglandin derivatives of general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, or hydrates of both: [wherein X is  $\alpha$ - or  $\beta$ -substituent halogeno; Y is ethylene, vinylene, or ethynylene; A is  $O(CH_2)_n$ ,  $S(O)_p(CH_2)_n$ ,  $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ ,  $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ ,  $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ , or  $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$  (wherein n is an integer of 1 to 5; p is 0, 1 or 2; q is an integer of 1 to 3; and r is 0 or

1);  $R^1$  is  $C_{3-10}$  cycloalkyl,  $C_{1-4}$  alkyl  $C_{3-10}$  cycloalkyl,  $C_{3-10}$  cycloalkyl  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{5-10}$  alkyl,  $C_{5-10}$  alkenyl,  $C_{5-10}$  alkynyl, or a bridged cyclic hydrocarbon group;  $R^2$  is H,  $C_{1-10}$  alkyl, or  $C_{3-10}$  cycloalkyl; and m is 0, 1 or 2]. These compounds are novel and exhibit excellent prostaglandin  $D_2$ -like agonism and a sleep-inducing effect.

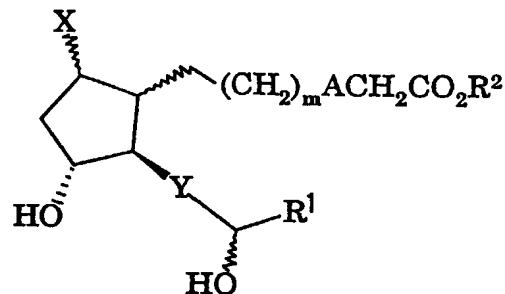
[続葉有]

WO 01/19790 A1



(57) 要約:

式



〔式中、Xは $\alpha$ 又は $\beta$ 置換のハロゲン原子を示し、  
Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、  
Aは式 $O(CH_2)_n$ 、  
式 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、  
式 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、  
式 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、  
式 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は  
式 $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$

(各式中、nは1～5の整数を示し、pは0、1又は2を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表される基を示し、  
 $R^1$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルケニル基、 $C_{5-10}$ アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、  
 $R^2$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル基を示し、  
mは0、1又は2を示す。〕で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

本発明は、優れたプロスタグランジン $D_2$ 様のアゴニスト活性及び睡眠誘発作用を有する新規なプロスタグランジン誘導体を提供する。

## 明 細 書

## プロスタグランジン誘導体

## 技術分野

本発明は新規なプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物に関する。

## 背景技術

プロスタグランジン（PG）は、微量で種々の生理作用を発揮することから、医薬への応用を意図して夥しい数の天然PGや合成されたPG誘導体の生物活性の検討が行われてきており、多数の文献や特許で報告されている。このうち特表平2-502009号には、9位がハロゲンで置換された一群のPG誘導体が開示されている。また、[K-H Thierauchら、ドラッグ・オブ・ザ・フューチャー (Drug of the Future)、第17巻、第809頁(1992年)] には、PGD<sub>2</sub>様のアゴニスト活性を有しているPG誘導体が報告されている。

また、PGの様々な中枢作用が報告されるとともに、脳内含量、生合成、代謝経路及びそれらの脳内局在や発達、加齢に伴う変化等が明らかとなり、PGによる睡眠、覚醒等との関連などに興味を持たれている。中でもPGD<sub>2</sub>は脳内における睡眠の発現や維持を調節する液性因子であることは既に知られており、サルでPGD<sub>2</sub>によって誘発された睡眠は、脳波や行動上において自発性の自然な睡眠と区別がつかないことが明らかとなり (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第85巻、第4082～4086頁(1988年))、新しい睡眠誘発作用を有する化合物として期待された。

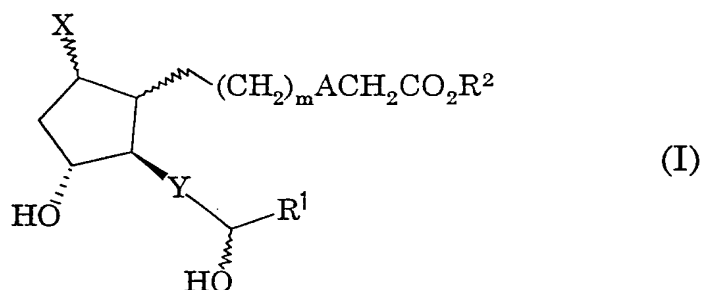
しかしながら、PGD<sub>2</sub>を含めPGD<sub>2</sub>誘導体は脳内移行性及び安定性などの問題のため実用化されていない。また、PGD<sub>2</sub>誘導体以外のPG誘導体では、睡眠誘発作用に関する具体的な記載のある報告はない。

本発明の目的は、PGD<sub>2</sub>様のアゴニスト活性及び睡眠誘発作用を有する新規なPG誘導体を提供することにある。

## 発明の開示

本発明者らは鋭意研究を進めた結果、下記式(I)で表される新規プロスタグランジン誘導体が、上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式(I)



[式中、Xは $\alpha$ 又は $\beta$ 置換のハロゲン原子を示し、  
Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、

Aは式 $O(CH_2)_n$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、

式 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、

式 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は

式 $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$

(各式中、nは1～5の整数を示し、pは0、1又は2を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表される基を示し、

$R^1$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルケニル基、 $C_{5-10}$ アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、

$R^2$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル基を示し、

mは0、1又は2を示す。]で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物である。

また、本発明は式(I)で表される化合物、その製薬学的に許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬である。

本発明において、ビニレン基とはシス又はトランスビニレン基である。ハロゲ

ン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

$C_{3-10}$ シクロアルキル基とは炭素原子数 3 ～ 10 のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

$C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ シクロアルキル基とは炭素原子数 1 ～ 4 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基で置換された炭素原子数 3 ～ 10 のシクロアルキル基を意味し、例えばメチルシクロプロピル基、メチルシクロヘキシル基、エチルシクロヘキシル基などが挙げられる。

$C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基とは炭素原子数 3 ～ 10 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1 ～ 4 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基などが挙げられる。

$C_{5-10}$ アルキル基とは炭素原子数 5 ～ 10 の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えばペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、2,4-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、2-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2-プロピルヘキシル基、2,6-ジメチルヘプチル基などが挙げられる。

$C_{5-10}$ アルケニル基とは炭素原子数 5 ～ 10 の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基を意味し、例えば3-ペンテニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘプテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、2,4-ジメチルペンテニル基、6-メチル-5-ヘプテニル基、2,6-ジメチル-5-ヘプテニル基などが挙げられる。

$C_{5-10}$ アルキニル基とは炭素原子数 5 ～ 10 の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基を意味し、例えば3-ペンチニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、1-メチルペンター-3-イニル基、2-メチルペンター-3-イニル基、1-メチルヘキサ-3-イニル基、2-メチルヘキサ-3-イニル基などが挙げられる。

架橋環式炭化水素基としては、例えばボルニル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ピナニル基、ツヨイル基、カルイル基、カンファニル基などが挙げられ

る。

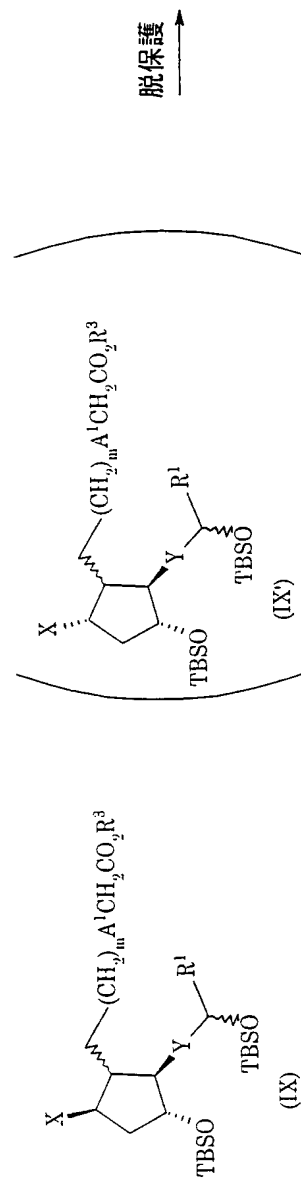
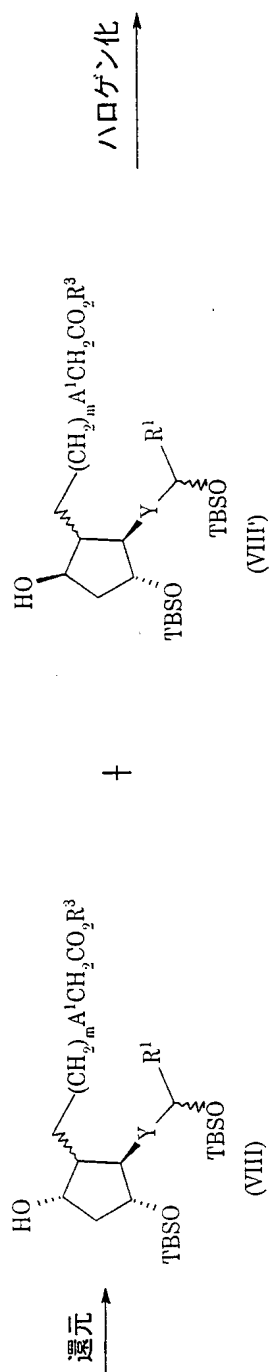
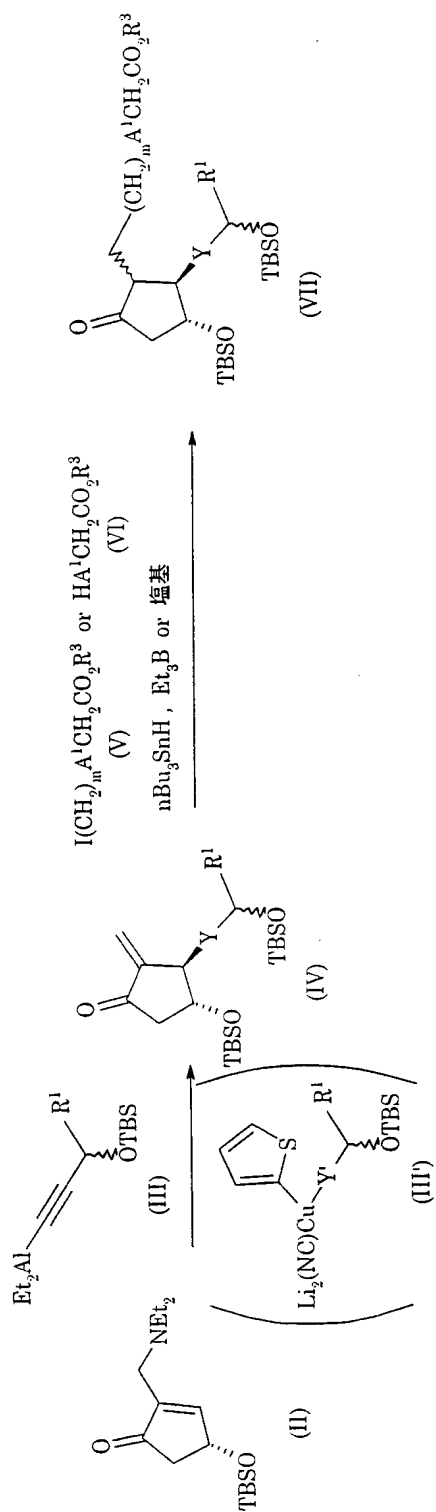
C<sub>1-10</sub>アルキル基とは炭素原子数 1 ~ 10 の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。

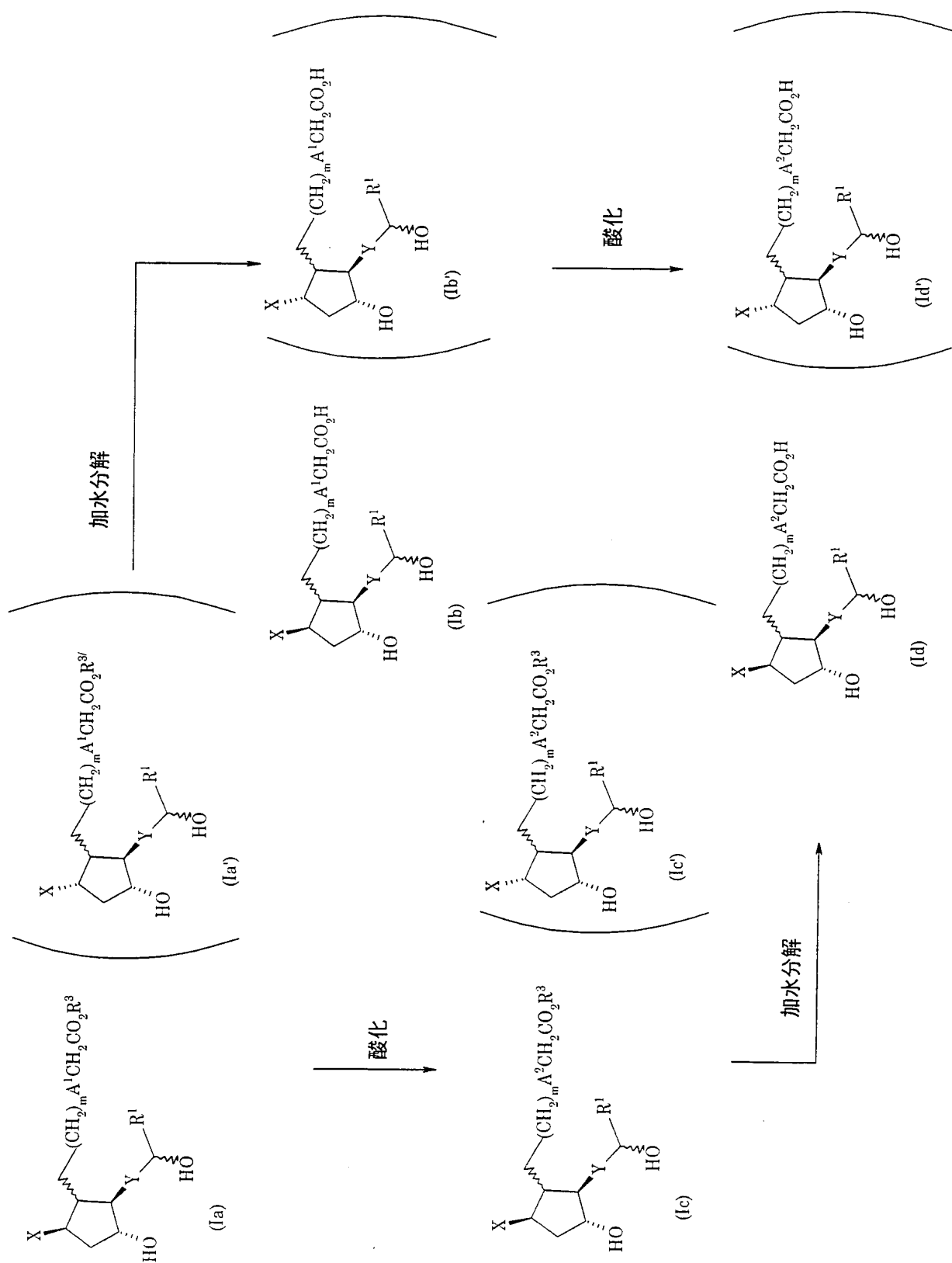
製薬学的に許容される塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、テトラアルキルアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどとの塩が挙げられる。

好ましい本発明化合物は、式(I)において、R<sup>1</sup>がC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-4</sub>アルキルC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>5-10</sub>分枝鎖状アルキル基、C<sub>5-10</sub>分枝鎖状アルケニル基、C<sub>5-10</sub>分枝鎖状アルキニル基又は架橋環式炭化水素基である化合物である。更に好ましくは、式(I)において、Xが $\alpha$ 又は $\beta$ 置換の塩素原子又は臭素原子であり、R<sup>1</sup>がC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキル基又はC<sub>5-10</sub>分枝鎖状アルケニル基であり、R<sup>2</sup>が水素原子又はC<sub>1-10</sub>アルキル基である化合物である。

また、Yはビニレン基又はエチニレン基が好ましく、更にはエチニレン基がより好ましい。Aは式S(O)<sub>p</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、式S(O)<sub>p</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>p</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>又は式S(O)<sub>p</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>で表される基が好ましく、更には式S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、式S(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>又は式S(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>で表される基がより好ましい。

式(I)の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。







[反応式中、 $A^1$ は式 $O(CH_2)_n$ 、式 $S(CH_2)_n$ 、式 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、式 $O(CH_2)_qS(CH_2)_r$ 、式 $S(CH_2)_qS(CH_2)_r$ 又は式 $S(CH_2)_qO(CH_2)_r$  (式中、 $n$ 、 $q$ 及び $r$ は前記と同意義である。)で表される基を示し、 $A^2$ は $A$ で定義されるもののうち $p=0$ 以外の基を示す。 $Y'$ はエチレン基又はビニレン基を示し、 $R^3$ は $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル基を示し、TBSはtert-ブチルジメチルシリル基を示し、 $X$ 、 $Y$ 、 $R^1$ 及び $m$ は前記と同意義である。]

上記反応式を説明すると、

(1) まず、佐藤らの方法 [ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 第53巻、第5590頁(1988年)] により公知の式(II)の化合物に、式(III)又は式(III')で示される化合物0.8~2.0当量を $-78\sim 30^\circ\text{C}$ で不活性溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、 $n$ -ヘキサンなど) 中で反応させることにより立体特異的に式(IV)の化合物を得る。ここで、 $Y$ がエチレン基又はビニレン基の化合物 (即ち $Y$ が $Y'$ である化合物) を得るには式(III')の化合物を用い $-78\sim 0^\circ\text{C}$ で、 $Y$ がエチニレン基の化合物を得るには式(III)の化合物を用い $0\sim 30^\circ\text{C}$ で反応させる。

(2) 式(IV)の化合物を式(V)あるいは式(VI)で表される化合物0.5~4当量とラジカル発生剤 (例えばアゾビスイソブチロニトリル、アゾビスシクロヘキサンカルボニトリル、過酸化ベンゾイル、トリエチルボランなど) 0.05~2当量、さらに必要に応じて、ラジカル性還元剤 (例えば水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、水素化ジブチルスズ、水素化ジフェニルスズなど) 1~5当量を用い不活性溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、キシレン、 $n$ -ヘキサン、 $n$ -ペンタン、アセトンなど) 中、 $-78\sim 100^\circ\text{C}$ で反応させることにより、式(VII)の化合物を得る。また、場合によっては塩基 (例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機アミン、ポリビニルポリピロリドン、ジイソプロピルアミノメチルポリスチレン、(ピペリジノメチル)ポリスチレンなどの塩基レジン) 0.05~2当量、さらに必要に応じて2価のパラジウム錯体もしくは錯塩 (例えばジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、塩化パラジウムなど)

0.01～0.5当量を用い、不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエン、キシレン、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、アセトンなど）中、 $-78\sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させることによって、式(VII)の化合物を得ることができる。

(3) 式(VII)の化合物を水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、リチウム トリシアノボロヒド、リチウム トリsec-ブチルボロヒド、水素化ジイソブチルアルミニウム-BHT (2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール)などの還元剤0.5～5当量を有機溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコールなど）中、 $-78\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、式(VIII)及び式(VIII')の化合物を得る。これらの式(VIII)及び式(VIII')の化合物は、カラムクロマトグラフィーなどの通常用いられる分離法にて精製することができる。

(4) 式(VIII)（又は式(VIII')）の化合物を、例えばメタンスルホニルクロリドあるいはp-トルエンスルホニルクロリド1～6当量をピリジン、トルエンなどの適当な溶媒中、必要に応じて0.8～6当量のトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、 $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ でメシル化あるいはトシル化した後、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド1～16当量でクロル化し式(IX)

（又は式(IX'））の化合物（Xは塩素原子）を得る。ここでブロム化、フッ素化も通常の方法で行うことができる。例えばブロム化は、1～10当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルホスフィン1～10当量及びピリジン1～10当量の存在下、アセトニトリル中反応させることにより得られる。フッ素化は、例えば塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートリフロリド(DAST) 5～20当量を反応させることにより得られる。

(5) 式(IX)（又は式(IX'））の化合物をフッ化水素酸、ピリジニウム ポリ(ハイドロゲンフロリド)、塩酸などを用い、メタノール、エタノール、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒、又はこれらと水との混合溶媒中、通常行われる条件にてtert-ブチルジメチルシリル基をはずし、本発明の式(Ia)（又は式(Ia'））のPG誘導体を得る。

(6) 式(Ia)（又は式(Ia'））の化合物を1～6当量の塩基を用い、通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより、本発明の式(Ib)（又は式(Ib'））のPG誘導体を得る。ここで、塩基としては水酸化リチウム、炭酸カリ

ウムなどが用いられ、溶媒としてはアセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒などが用いられる。

また、式(I a)の化合物をリン酸緩衝液、トリスー塩酸緩衝液などの緩衝液中、必要に応じて有機溶媒（アセトン、メタノール、エタノールなどの水と混和するもの）を用いて酵素と反応させることにより加水分解することにより、本発明のPG誘導体(I b)を得る。酵素としては、微生物が生産する酵素（例えばキャンディダ属、シュードモナス属に属する微生物が生産する酵素）、動物の臓器から調製される酵素（例えばブタ肝臓やブタ膵臓より調製される酵素）などであり、市販の酵素で具体例を挙げると、リパーゼVII（シグマ社製、キャンディダ属の微生物由来）、リパーゼAY（天野製薬製、キャンディダ属の微生物由来）、リパーゼPS（天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来）、リパーゼMF（天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来）、PLE（シグマ社製、ブタ肝臓より調製）、リパーゼII（シグマ社製、ブタ膵臓より調製）、リポプロテインリパーゼ（東京化成工業社製、ブタ膵臓より調製）などである。

酵素の使用量は、酵素の力価及び基質〔式(I a)の化合物〕の量に応じて適宜選択すればよいが、通常は基質の0.1～20倍重量部である。反応温度は、25～50℃、好ましくは30～40℃である。

(7) 式(I a)（又は式(I a'））の化合物をメタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素水、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの酸化剤を用い、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、水あるいはこれらの混合溶媒中、-20～50℃で反応させ本発明の式(I c)（又は式(I c'））のPG誘導体を得る。

(8) 式(I c)（又は式(I c'））の化合物を上記(6)と同様に加水分解することにより本発明の式(I d)（又は式(I d'））のPG誘導体を得られる。また、式(I b)（又は式(I b'））を用い上記(7)と同様にして酸化することによっても本発明の式(I d)（又は式(I d'））のPG誘導体を得ることができる。

本発明の代表的な化合物としては下記を挙げることができる。

| 化合物 | X            | Y           | m | A   | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | 8位       | 15位      |
|-----|--------------|-------------|---|---|----------------|----------------|----------|----------|
| 1   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロヘキシル        | tert-ブチル       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 2   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                  | シクロヘキシル        | tert-ブチル       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 3   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロヘキシル        | シクロヘキシル        | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 4   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                  | シクロヘキシル        | シクロヘキシル        | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 5   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロヘキシル        | エチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 6   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | S(O)CH <sub>2</sub>                               | シクロヘキシル        | エチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 7   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | S(O)CH <sub>2</sub>                               | シクロヘキシル        | エチル            | $\alpha$ | $\beta$  |
| 8   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | S(O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 | シクロヘキシル        | エチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 9   | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 1 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロヘキシル        | メチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 10  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 1 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                  | シクロヘキシル        | メチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 11  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 1 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>               | シクロヘキシル        | メチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 12  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 1 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                  | シクロヘキシル        | メチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 13  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                  | シクロヘキシル        | メチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 14  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>               | シクロヘキシル        | メチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 15  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | シクロヘキシル        | メチル            | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 16  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 17  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | S(O)CH <sub>2</sub>                               | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 18  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | S(O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                 | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 19  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                  | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 20  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>               | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 21  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 22  | $\alpha$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 23  | $\beta$ -Br  | $C\equiv C$ | 2 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 24  | $\alpha$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                  | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 25  | $\alpha$ -Br | $C\equiv C$ | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                  | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 26  | F            | $C\equiv C$ | 2 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロヘキシル        | 水素             | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 27  | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | SCH <sub>2</sub>                                  | シクロペンチル        | メチル            | $\beta$  | $\alpha$ |

|    |              |             |   |              |                      |     |          |          |
|----|--------------|-------------|---|--------------|----------------------|-----|----------|----------|
| 28 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | シクロペンチル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 29 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $SCH_2$      | シクロペンチル              | 水素  | $\beta$  | $\alpha$ |
| 30 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $S(O)CH_2$   | シクロペンチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 31 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $S(O)_2CH_2$ | シクロペンチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 32 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $SCH_2$      | シクロヘプチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 33 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | シクロヘプチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 34 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $SCH_2$      | シクロペンチルメチル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 35 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | シクロペンチルメチル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 36 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $SCH_2$      | シクロペンチルメチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 37 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_4$  | シクロペンチルメチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 38 | $\alpha$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $SCH_2$      | シクロペンチルメチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 39 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | シクロヘキシルメチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 40 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | (S)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 41 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | (R)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 42 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | (S)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 43 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | (R)-2,6-ジメチル-5-ヘプテニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 44 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | (S)-1-メチル-3-ヘキシニル    | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 45 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3$  | (R)-1-メチル-3-ヘキシニル    | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 46 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$      | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 47 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$      | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\beta$  |
| 48 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 1 | $OCH_2$      | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 49 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 1 | $O(CH_2)_2$  | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 50 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 1 | $O(CH_2)_3$  | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 51 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$  | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 52 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$      | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 53 | $\beta$ -Cl  | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$  | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 54 | $\alpha$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$      | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 55 | $\beta$ -Br  | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$      | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 56 | $\alpha$ -Br | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$  | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |

|    |             |             |   |                        |                       |     |          |          |
|----|-------------|-------------|---|------------------------|-----------------------|-----|----------|----------|
| 57 | F           | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$                | シクロヘキシル               | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 58 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$                | シクロヘンチル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 59 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | シクロヘンチル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 60 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$                | シクロヘンチル               | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 61 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$                | シクロヘプンチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 62 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | シクロヘプンチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 63 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$                | シクロヘンチルメチル            | メチル | $\beta$  | $\alpha$ |
| 64 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | シクロヘンチルメチル            | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 65 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$                | シクロヘンチルメチル            | 水素  | $\beta$  | $\alpha$ |
| 66 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | シクロヘンチルメチル            | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 67 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$                | シクロヘンチルメチル            | 水素  | $\alpha$ | $\beta$  |
| 68 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 2 | $OCH_2$                | シクロヘキシルメチル            | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 69 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | シクロヘキシルメチル            | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 70 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | (S)-2-メチルヘキシル         | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 71 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | (R)-2-メチルヘキシル         | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 72 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | (S)-2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 73 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | (R)-2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 74 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | (S)-1-メチル-3-ヘキシニル     | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 75 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $O(CH_2)_3$            | (R)-1-メチル-3-ヘキシニル     | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 76 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3S$           | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 77 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_2S$           | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 78 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(O)(CH_2)_2S(O)$     | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 79 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $SCH_2S$               | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 80 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $SCH_2SCH_2$           | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 81 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(O)_2CH_2S(O)_2CH_2$ | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 82 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 1 | $SCH_2S$               | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 83 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 1 | $S(CH_2)_2S$           | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 84 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_2O$           | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 85 | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3O$           | シクロヘキシル               | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |

|     |             |             |   |                        |         |     |          |          |
|-----|-------------|-------------|---|------------------------|---------|-----|----------|----------|
| 86  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(O)(CH_2)_2O$        | シクロヘキシル | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 87  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(O)_2(CH_2)_2O$      | シクロヘキシル | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 88  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3S$           | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 89  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_2S$           | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 90  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $SCH_2S$               | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 91  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $SCH_2SCH_2$           | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 92  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(O)(CH_2)_2S(O)$     | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 93  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_2SCH_2$       | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 94  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(O)_2CH_2S(O)_2CH_2$ | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 95  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 1 | $SCH_2S$               | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 96  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 1 | $S(CH_2)_2S$           | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 97  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_2O$           | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 98  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(CH_2)_3O$           | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 99  | $\beta$ -Cl | $C\equiv C$ | 0 | $S(O)(CH_2)_2O$        | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 100 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 2 | $SCH_2$                | シクロヘキシル | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 101 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 2 | $SCH_2$                | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 102 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(CH_2)_3$            | シクロヘキシル | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 103 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(CH_2)_3$            | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 104 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(O)(CH_2)_3$         | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 105 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(O)_2(CH_2)_3$       | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 106 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(CH_2)_2S$           | シクロヘキシル | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 107 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(CH_2)_2S$           | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 108 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(O)(CH_2)_2S(O)$     | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 109 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(O)_2(CH_2)_2S(O)_2$ | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 110 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 2 | $OCH_2$                | シクロヘキシル | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 111 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 2 | $OCH_2$                | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 112 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(CH_2)_2O$           | シクロヘキシル | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 113 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(CH_2)_2O$           | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 114 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH    | 0 | $S(O)(CH_2)_2O$        | シクロヘキシル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |

|     |             |                                 |   |   |            |          |          |          |
|-----|-------------|---------------------------------|---|---|------------|----------|----------|----------|
| 115 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH                        | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                 | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 116 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                                    | シクロペンチルメチル | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 117 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロペンチルメチル | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 118 | $\beta$ -Cl | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロペンチルメチル | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 119 | $\beta$ -Cl | (Z)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                                    | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 120 | $\beta$ -Cl | (Z)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 121 | $\beta$ -Cl | (Z)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 122 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 2 | SCH <sub>2</sub>  | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 123 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 2 | SCH <sub>2</sub>  | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 124 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                                    | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 125 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                                 | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 126 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                   | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 127 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                                    | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 128 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                                 | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 129 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                   | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 130 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 131 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 132 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O)                            | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 133 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 134 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 2 | OCH <sub>2</sub>  | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 135 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 2 | OCH <sub>2</sub>  | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 136 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 137 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 138 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                               | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 139 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                 | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 140 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O                                  | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 141 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O                                  | シクロヘキシル    | 水素       | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 142 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘキシル    | tert-ブチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 143 | $\beta$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | SCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>                                   | シクロヘキシル    | メチル      | $\alpha$ | $\alpha$ |



|     |              |                                 |   |                                    |                   |     |          |          |
|-----|--------------|---------------------------------|---|------------------------------------|-------------------|-----|----------|----------|
| 144 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | SCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>  | シクロヘキシル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 145 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロペンチル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 146 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロペンチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 147 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロヘプチル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 148 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロヘプチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 149 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロヘキシルメチル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 150 | $\beta$ -Br  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | n-ペンチル            | 水素  | $\beta$  | $\alpha$ |
| 151 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | n-ペンチル            | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 152 | $\alpha$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | n-ペンチル            | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 153 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | SCH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub>  | シクロヘキシル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 154 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | SCH <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub>  | シクロヘキシル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 155 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | シクロペンチル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 156 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | シクロペンチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 157 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | シクロヘプチル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 158 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | シクロヘプチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 159 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | シクロヘキシルメチル        | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 160 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | シクロヘキシルメチル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 161 | $\beta$ -Cl  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | n-ペンチル            | 水素  | $\beta$  | $\beta$  |
| 162 | $\alpha$ -Cl | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | n-ペンチル            | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 163 | $\beta$ -Cl  | (Z)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロヘキシル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 164 | F            | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロヘキシル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 165 | F            | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロヘキシル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 166 | $\beta$ -Cl  | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | シクロペンチル           | 水素  | $\alpha$ | $\beta$  |
| 167 | $\beta$ -Cl  | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | (R)-2-メチルヘキシル     | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 168 | $\beta$ -Cl  | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | (S)-2-メチルヘキシル     | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 169 | $\beta$ -Cl  | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | (R)-1-メチル-3-ヘキシニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 170 | $\beta$ -Cl  | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | (S)-1-メチル-3-ヘキシニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 171 | $\beta$ -Cl  | (Z)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | シクロヘキシル           | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 172 | $\beta$ -Cl  | (E)CH=CH                        | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S | シクロペンチル           | 水素  | $\alpha$ | $\beta$  |

|     |              |                |   |   |                      |     |          |          |
|-----|--------------|----------------|---|---|----------------------|-----|----------|----------|
| 173 | $\beta$ -C1  | (E)CH=CH       | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | (R)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 174 | $\beta$ -C1  | (E)CH=CH       | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | (S)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 175 | $\beta$ -C1  | (E)CH=CH       | 0 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O)                            | (R)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 176 | $\beta$ -C1  | (E)CH=CH       | 0 | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O)                            | (S)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 177 | $\beta$ -C1  | (E)CH=CH       | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | (R)-1-メチル-3-ヘキシニル    | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 178 | $\beta$ -C1  | (E)CH=CH       | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | (S)-1-メチル-3-ヘキシニル    | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 179 | $\alpha$ -C1 | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 180 | $\alpha$ -C1 | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 181 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘンチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 182 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘフチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 183 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘンチルメチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 184 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | シクロヘキシルメチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 185 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | (R)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 186 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | (S)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 187 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | (R)-2,6-ジメチル-5-ヘフテニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 188 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O                                  | (S)-2,6-ジメチル-5-ヘフテニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 189 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O)                               | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 190 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O)                               | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 191 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 192 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(O) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 193 | $\alpha$ -C1 | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘキシル              | メチル | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 194 | $\alpha$ -C1 | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘキシル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 195 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘンチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 196 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘフチル              | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 197 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘンチルメチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 198 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | シクロヘキシルメチル           | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 199 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | (R)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 200 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | (S)-2-メチルヘキシル        | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 201 | $\beta$ -C1  | CH $\equiv$ CH | 0 | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S                                  | (R)-2,6-ジメチル-5-ヘフテニル | 水素  | $\alpha$ | $\alpha$ |

|     |              |                            |   |                                   |                       |    |          |          |
|-----|--------------|----------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------|----|----------|----------|
| 202 | $\beta$ -Cl  | $\text{CH}\equiv\text{CH}$ | 0 | $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$ | (S)-2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル | 水素 | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 203 | $\alpha$ -Cl | $\text{CH}\equiv\text{CH}$ | 0 | $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$ | (R)-2-メチルヘキシル         | 水素 | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 204 | $\alpha$ -Cl | $\text{CH}\equiv\text{CH}$ | 0 | $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$ | (S)-2-メチルヘキシル         | 水素 | $\beta$  | $\beta$  |
| 205 | F            | $\text{CH}\equiv\text{CH}$ | 0 | $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$ | (R)-2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル | 水素 | $\alpha$ | $\alpha$ |
| 206 | F            | $\text{CH}\equiv\text{CH}$ | 0 | $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}$ | (S)-2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル | 水素 | $\alpha$ | $\alpha$ |

(E) $\text{CH}=\text{CH}$ ：トランスビニレン、(Z) $\text{CH}=\text{CH}$ ：シスビニレン、8位：7位の炭素原子と8位の炭素原子の結合、15位：15位の炭素原子と水酸基の結合

本発明の化合物は、全身的又は局所的に、経口又は非経口的（静脈内投与）に、慣用の投与剤型で投与することができる。経口投与の製剤としては、例えば錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等を用いることができ、これらは通常の方法により製造することができる。静脈内投与の製剤としては、水性又は非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤、使用直前に注射溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。また、本発明の化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$ もしくは $\gamma$ -シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。更に、その水性又は非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。投与量は年齢、体重等により異なるが、成人に対し1 ng～1 mg/日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例及び試験例を挙げてより具体的に説明するが、本発明はこれらの記載によってなんら制限されるものではない。

##### 実施例 1

6-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル（化合物 13）

(1) (3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパ-1-イン(6.58 g)をトルエン80 mlに溶解し、0℃でn-ブチルリチウム(3.0 M,

ヘキサン溶液、8.0 ml)を加え、同温度で30分間攪拌した。この溶液に0℃でジエチルアルミニウムクロリド(0.95 M, ヘキサン溶液、29.0 ml)を加え、室温まで30分間攪拌した。この溶液に室温で(4R)-2-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペント-2-エン-1-オン(0.25 M, トルエン溶液、80.0 ml)を加え、15分間攪拌した。反応液をヘキサン(190 ml)-飽和塩化アンモニウム水溶液(190 ml)-塩酸水溶液(3 M, 56 ml)の混合液に攪拌しながら加えた後、有機層を分離し、飽和重曹水溶液(50 ml)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: エーテル=10:1)で精製して(3R,4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン(7.92 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm;

0.07, 0.08 and 0.12 (3s, 12H), 0.88 (s, 18H), 0.92-1.92 (m, 11H),  
2.32 (dd,  $J=17.8, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 2.71 (dd,  $J=17.8, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.48-3.58 (m, 1H),  
4.11 (dd,  $J=6.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.55 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H),  
6.13 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$ ;

2930, 2850, 1375, 1640, 1470, 1380, 1255, 830, 770

(2) 上記(1)で得た化合物(3.86 g)及び5-メルカプトペンタン酸 メチルエステル(1.64 g)のトルエン(32 ml)溶液に、トリエチルボラン(1.0 M, ヘキサン溶液、0.81 ml)をアルゴン雰囲気下、0℃で加え、同温度で一夜放置した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(1.02 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.71-1.93 (m, 15H),  
0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.22 (dd,  $J=18.2, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 2.33 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H),  
2.40-2.59 (m, 1H), 2.53 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (dd,  $J=18.2, 6.0\text{Hz}$ , 1H),

2.73-2.96 (m, 2H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.08 (dd,  $J=6.3, 1.6\text{Hz}$ , 1H),  
4.29-4.41 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2951, 2929, 2855, 2236, 1746, 1472, 1463, 1451, 1406, 1361, 1252, 1202, 1109,  
1065, 1006, 939, 898, 837, 778, 669, 587

(3) 上記(2)で得た化合物(800mg)のメチルアルコール(12.8ml)溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素カリウム(138mg)を加え40分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=7:1~4:1)で精製して6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(500mg)及び6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(248mg)を得た。

6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.84-2.24 (m, 18H), 0.89 (s, 9H),  
0.90 (s, 9H), 2.34 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.50-2.64 (m, 4H), 2.74-2.88 (m, 2H),  
3.67 (s, 3H), 4.08 (dd,  $J=5.9, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.33 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3435, 2928, 2854, 2232, 1741, 1471, 1462, 1450, 1385, 1361, 1251, 1205, 1110,  
1062, 1005, 925, 898, 836, 776, 669

6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF $_{1\beta}$ メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.82-2.08 (m, 18H), 0.88 (s, 9H),

0.90 (s, 9H), 2.27-2.40 (m, 3H), 2.47 (dd,  $J=13.2, 10.3$  Hz, 1H),  
 2.58 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.65 (d,  $J=2.9$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J=13.2, 4.2$  Hz, 1H),  
 3.68 (s, 3H), 4.04-4.30 (m, 3H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3435, 2928, 2855, 2233, 1742, 1472, 1462, 1450, 1361, 1252, 1215, 1175, 1100,  
 1065, 1005, 897, 836, 777, 669

(4) アルゴン気流下、上記(3)で得た 6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル 11,15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (490 mg) のピリジン (3.9 ml) 溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド (0.12 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。この溶液にテトラ n-ブチルアンモニウムクロリド (1.74 g) のトルエン (3.9 ml) 溶液を加え、45℃で一夜攪拌した。これに水を加え、n-ヘキサン抽出し、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 49 : 1) で精製し、6-チア-9-デオキシ-9 $\beta$ -クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル 11,15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (410 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.08 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.78-0.92 (m, 15H), 0.88 (s, 9H),  
 0.90 (s, 9H), 2.14-2.40 (m, 3H), 2.34 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H),  
 2.58 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.81 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.03-4.34 (m, 2H),  
 4.09 (dd,  $J=6.2, 1.8$  Hz, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3400, 2929, 2855, 2232, 1742, 1471, 1462, 1451, 1384, 1361, 1252, 1157, 1100, 927,  
 898, 836, 777, 668

(5) 上記(4)で得た化合物 (400 mg) のメチルアルコール (12.4 ml) 溶液に、室温で濃塩酸 (0.062 ml) を加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和重曹水の混合液に加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル抽出し、有

機層を合わせて飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1～1：1）で精製して、標記化合物（238mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.95-1.92 (m, 15H), 2.00 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 2.12 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H),  
2.22-2.46 (m, 3H), 2.36 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.59 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H),  
2.79 (dd,  $J=13.6, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 2.88 (dd,  $J=13.6, 5.3\text{Hz}$ , 1H),  
3.68 (s, 3H), 4.09-4.28 (m, 2H), 4.32-4.47 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3400, 2926, 2852, 2235, 1739, 1723, 1449, 1275, 1210, 1174, 1011, 893, 832, 503

## 実施例 2

6-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$ （化合物 19）

実施例 1 で得た化合物（133mg）のメチルアルコール（10.6ml）-水（1.06ml）溶液に、水酸化リチウム・1水和物（67mg）を加え、室温で一夜攪拌した。1M塩酸を加え弱酸性とした後、酢酸エチル抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）で精製して、標記化合物（120mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.92-2.01 (m, 21H), 2.14-3.06 (m, 9H), 2.72 (dd,  $J=13.7, 5.3\text{Hz}$ , 1H),  
2.94 (dd,  $J=13.7, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.09-4.27 (m, 2H), 4.34-4.47 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3368, 2927, 2852, 2236, 1708, 1450, 1412, 1278, 1082, 1007, 893, 847, 758

## 実施例 3

4-オキサ-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル（化合物 46）

（1）実施例 1（1）で得た化合物（1.60g）及び4-オキサ-6-ヨードヘキサ

ン酸 メチルエステル(2.16 g)のトルエン(13.5 ml)溶液に、水素化トリブチルスズ(2.25 ml)及びトリエチルボラン(1.0 M、ヘキサン溶液、0.34 ml)をアルゴン雰囲気下、0℃で加え、同温度で一夜放置した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(1.22 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.78-1.94(m, 15H),  
0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.07-2.30(m, 1H), 2.17(dd, J=18.2, 7.0Hz, 1H),  
2.52-2.77(m, 2H), 2.61(t, J=6.4Hz, 2H), 3.44(t, J=6.2Hz, 2H), 3.60-3.84(m, 2H),  
3.70(s, 3H), 4.08(dd, J=6.3, 1.4Hz, 1H), 4.22-4.36(m, 1H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

2952, 2929, 2856, 2235, 1746, 1472, 1463, 1437, 1406, 1361, 1252, 1196, 1176,  
1104, 1006, 939, 898, 837, 778, 669

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

4-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF<sub>1α</sub> メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.08(s, 3H), 0.09(2s, 6H), 0.10(s, 3H), 0.78-2.11(m, 18H), 0.88(s, 9H),  
0.90(s, 9H), 2.41-2.52(m, 1H), 2.58(t, J=6.6Hz, 2H), 2.63(d, J=8.8Hz, 1H),  
3.41-3.54(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.70(t, J=6.5Hz, 2H), 4.02-4.31(m, 2H),  
4.07(dd, J=6.2, 2.0Hz, 1H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

3468, 2929, 2855, 2229, 1745, 1472, 1463, 1451, 1361, 1337, 1252, 1196, 1106,  
1072, 1005, 963, 939, 898, 836, 776, 668

4-オキサ-16,17,18,19,20-ペンタノール-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF<sub>1β</sub> メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.78-1.95 (m, 18H), 0.88 (s, 9H),  
0.90 (s, 9H), 2.21 (ddd,  $J=9.7, 6.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 2.25 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H),  
2.59 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.50 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (s, 3H),  
3.90-4.04 (m, 1H), 4.08 (dd,  $J=6.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 4.16-4.30 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3459, 2929, 2855, 2229, 1745, 1472, 1463, 1451, 1406, 1361, 1337, 1252, 1177,  
1110, 1068, 1006, 927, 898, 836, 777, 669

(3) 上記(2)で得た 4-オキサ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例 1(4)と実質的に同様にして、4-オキサ-9-デオキシ-9 $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.80-2.20 (m, 18H), 0.88 (s, 9H),  
0.90 (s, 9H), 2.29 (ddd,  $J=8.8, 4.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 2.59 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H),  
3.46 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (s, 3H), 3.88-4.03 (m, 1H),  
4.07 (dd,  $J=6.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.20-4.31 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2951, 2929, 2856, 2229, 1745, 1472, 1463, 1451, 1438, 1361, 1252, 1195, 1176,  
1109, 1072, 1006, 962, 939, 898, 836, 814, 777, 669

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例 1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm ;

0.84-1.91 (m, 15H), 2.04-2.37 (m, 4H), 2.08 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H),  
2.10 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 2.59 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.48 (dt,  $J=2.0, 6.2\text{Hz}$ , 2H),  
3.70 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (s, 3H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.16 (dt,  $J=1.8, 5.8\text{Hz}$ , 1H),  
4.32-4.42 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3400, 2927, 2853, 2229, 1739, 1439, 1370, 1331, 1262, 1198, 1178, 1115, 1072,  
1017, 893, 847, 757

#### 実施例 4

4-オキサ-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F<sub>1</sub>  $\alpha$  (化合物 5 2)

リパーゼ P S (2.27 g) の水 (44 ml) 懸濁液に、実施例 3 で得た化合物 (81 mg) のアセトン (4.34 ml) 溶液及びリン酸緩衝液 (pH = 7.0, 0.2 M, 2.2 ml) を加え 30℃ で一夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を 1 M 塩酸にて酸性とした後、硫酸アンモニウムにて塩析し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (75 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm ;

0.80-1.91 (m, 18H), 2.13-2.36 (m, 4H), 2.59 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.44-3.61 (m, 2H),  
3.72 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.19 (dd, J=6.1, 1.9Hz, 1H),  
4.31-4.41 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3367, 2928, 2854, 2235, 1717, 1450, 1261, 1196, 1114, 1009, 893, 832, 756, 688

#### 実施例 5

4-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F<sub>1</sub>  $\alpha$  エチルエステル (化合物 5)

(1) 実施例 3 (1) において、4-オキサ-6-ヨードヘキサン酸 メチルエステルの代わりに、4-チア-6-ヨードヘキサン酸 エチルエステルを用い実施例 3 (1) と実質的に同様にして、4-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G E<sub>1</sub> エチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.78-1.96 (m, 15H),

0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.08-2.36 (m, 1H),  
 2.17 (dd, J=18.3, 6.9Hz, 1H), 2.48-2.93 (m, 8H), 4.05-4.36 (m, 2H),  
 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  :

2929, 2855, 1745, 1472, 1463, 1450, 1407, 1372, 1342, 1250, 1100, 1072, 1006, 939,  
 898, 884, 838, 778, 669, 586, 428

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

4-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-  
 P G F<sub>1</sub>  $\alpha$  エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.81-2.09 (m, 19H),  
 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.32-2.92 (m, 7H),  
 4.04-4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, J=6.4, 2.0Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H),  
 4.25-4.33 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  :

3462, 2928, 2854, 1736, 1701, 1450, 1371, 1249, 1100, 898, 836, 776

4-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-  
 P G F<sub>1</sub>  $\beta$  エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.82-1.98 (m, 19H), 0.88 (s, 9H),  
 0.90 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.17-2.86 (m, 5H), 2.60 (t, 6.8Hz, 2H),  
 3.93-4.28 (m, 2H), 4.08 (dd, J=6.4, 1.8Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H)

I R (neat) :

3458, 2929, 2854, 1739, 1639, 1472, 1371, 1342, 1250, 1065, 898, 837, 777, 670

(3) 上記(2)で得た4-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,  
 14-ジデヒドロ-P G F<sub>1</sub>  $\alpha$  エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリ  
 ル エーテル)を用い、実施例1(4)と同様にして、4-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -  
 クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-

P G F<sub>1</sub> α エチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.82-1.90 (m, 16H), 0.88 (s, 9H),  
0.90 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.05-2.18 (m, 2H),  
2.29 (ddd, J=9.0, 4.8, 1.8Hz, 1H), 2.52-2.64 (m, 4H), 2.74-2.83 (m, 2H),  
3.90-4.01 (m, 1H), 4.08 (dd, J=6.2, 1.6Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 2H),  
4.21-4.28 (m, 1H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> :

2929, 2855, 2229, 1739, 1471, 1371, 1342, 1251, 1138, 1099, 1068, 1006, 959, 898,  
836, 777, 668

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例 1 (5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm ;

0.95-1.91 (m, 16H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.09-2.36 (m, 4H),  
2.32 (ddd, J=9.9, 6.4, 1.9Hz, 1H), 2.50-2.67 (m, 4H), 2.75-2.84 (m, 2H),  
3.88-4.01 (m, 1H), 4.07-4.23 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.31-4.42 (m, 1H)

I R (neat) :

3400, 2927, 2852, 2229, 1734, 1449, 1372, 1342, 1297, 1247, 1183, 1149, 1085,  
1014, 892, 763, 685

#### 実施例 6

4-チア-9-デオキシ-9 β-クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-P G F<sub>1</sub> α (化合物 1 6)

実施例 5 で得た化合物を用い、実施例 4 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm ;

0.84-1.92 (m, 16H), 2.09-3.00 (m, 12H), 3.89-4.01 (m, 1H),  
4.19 (dd, J=6.1, 1.9Hz, 1H), 4.31-4.43 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  :

3367, 2927, 2853, 2235, 1712, 1449, 1415, 1334, 1260, 1188, 1149, 1084, 1008, 948,  
895, 802, 758

#### 実施例 7

6-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル (化合物 102)

(1) (1E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロペン (2.66 g) をエーテル 28 ml に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で tert-ブチルリチウム (1.7 M、ペンタン溶液、8.24 ml) を加え、同温度にて 1 時間攪拌後、リチウム 2-チエニルシアノキユウプレート (0.25 M、テトラヒドロフラン溶液、39.2 ml) を加え、さらに同温度にて 20 分間攪拌の後、(4R)-2-(N, N-ジエチルアミノ)メチル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-2-エン-1-オン (0.25 M、エーテル溶液、28 ml) を加え、攪拌しながら 1.5 時間かけて  $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温した。反応液にヘキサン (70 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (105 ml) を加え、ヘキサンで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後乾燥、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 30 : 1) により精製し、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(1E, 3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロペニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン (910 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.73-1.89 (m, 11H),  
0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.33 (dd,  $J=17.9, 6.3\text{Hz}$ , 1H),  
2.65 (dd,  $J=17.9, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 3.27-3.91 (m, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H),  
5.25 (dd,  $J=2.5, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 5.47 (ddd,  $J=15.9, 7.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H),  
5.61 (dd,  $J=15.5, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.12 (dd,  $J=2.9, 1.0\text{Hz}$ , 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2954, 2929, 2856, 1734, 1642, 1472, 1451, 1388, 1361, 1253, 1113, 1071, 1006, 973,  
943, 923, 900, 837, 776, 690

(2) 実施例 1 (2) において、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジ

メチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にして、6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGE:メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

-0.01 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.70-1.86 (m, 15H),  
0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.12-2.94 (m, 4H), 2.32 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H),  
2.51 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (dd,  $J=13.1, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 2.87 (dd,  $J=13.1, 5.4\text{Hz}$ , 1H),  
3.67 (s, 3H), 3.77-3.90 (m, 1H), 4.02-4.20 (m, 1H), 5.50 (dd,  $J=15.5, 6.9\text{Hz}$ , 1H),  
5.62 (dd,  $J=15.5, 5.1\text{Hz}$ , 1H)

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2952, 2930, 2855, 1746, 1740, 1472, 1463, 1451, 1407, 1361, 1252, 1202, 1154,  
1116, 1072, 1006, 978, 899, 837, 776, 670

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF:  $\alpha$  メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

-0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.72-2.08 (m, 19H), 0.87 (s, 9H),  
0.89 (s, 9H), 2.33 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.42-2.95 (br, 1H), 2.54 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H),  
2.61 (dd,  $J=12.4, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 2.80 (dd,  $J=12.4, 10.1\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (s, 3H),  
3.79 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.96-4.09 (m, 1H), 4.18-4.34 (m, 1H),  
5.33 (dd,  $J=15.5, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.48 (dd,  $J=15.5, 5.8\text{Hz}$ , 1H)

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3514, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1388, 1361, 1256, 1208, 1174, 1100,  
1052, 1005, 973, 922, 900, 836, 776, 668

6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF:  $\beta$  メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

-0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.72-2.16 (m, 19H), 0.86 (s, 9H),  
0.90 (s, 9H), 2.25-2.88 (m, 3H), 2.33 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H),  
2.37 (dd,  $J=13.2, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (dd,  $J=13.2, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (s, 3H),  
3.76-3.86 (m, 1H), 3.96-4.28 (m, 2H), 5.33-5.54 (m, 2H)

I R (neat) ;

3459, 2952, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1361, 1256, 1208, 1174, 1116,  
1067, 1006, 973, 923, 899, 836, 776, 670

(4) 上記(3)で得た 6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-  
PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を  
用いて、実施例 1 (4) と実質的に同様にして、6-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ  
-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル 11,  
15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

-0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 9H), 0.78-1.86 (m, 15H), 0.87 (s, 9H), 0.90 (s, 9H),  
1.95-2.46 (m, 4H), 2.33 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.53 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H),  
2.66 (dd,  $J=13.0, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.75 (dd,  $J=13.0, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (s, 3H),  
3.74-3.87 (m, 1H), 4.00-4.36 (m, 2H), 5.41 (dd,  $J=15.4, 7.5\text{Hz}$ , 1H),  
5.53 (dd,  $J=15.4, 5.3\text{Hz}$ , 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2952, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1436, 1388, 1361, 1256, 1203, 1170,  
1100, 1006, 973, 939, 900, 836, 776, 670

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例 1 (5) と実質的に同様にして、標記化  
化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.80-2.46 (m, 21H), 2.34 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.54 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H),  
2.64 (dd,  $J=13.3, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.77 (dd,  $J=13.3, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 3.68 (s, 3H),  
3.78-3.91 (m, 1H), 4.09-4.36 (m, 2H), 5.51 (dd,  $J=15.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H),  
5.64 (dd,  $J=15.2, 6.4\text{Hz}$ , 1H)

I R (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3469, 3366, 2925, 2851, 1741, 1715, 1451, 1432, 1350, 1290, 1232, 1169, 1142,  
1073, 986, 970, 916, 890, 848, 741, 626, 494

#### 実施例 8

6-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-PGF $_{1\alpha}$  (化合物 103)

実施例 7 で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.80-2.90 (m, 23H), 2.38 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.78-3.94 (m, 1H), 4.06-5.30 (m, 5H),  
5.51 (dd,  $J=15.3, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.63 (dd,  $J=15.3, 6.3\text{Hz}$ , 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3368, 2924, 2853, 1708, 1450, 1413, 1278, 1224, 1083, 973, 892, 844, 757, 666

#### 実施例 9

6-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル (化合物 124)

(1) 実施例 7 (1) において、(1E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロペンの代わりに (3R)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパンを用いて、実施例 7 (1) と実質的に同様にして、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3R)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシル-1-プロピル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンを得た。

$^1\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.55-1.85 (m, 15H),  
0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.53-2.72 (m, 1H),  
2.62 (dd,  $J=18.1, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 3.37-3.49 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H),  
5.27-5.32 (m, 1H), 6.08 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2954, 2929, 2856, 1734, 1642, 1473, 1463, 1362, 1256, 1089, 1072, 1006, 939, 836,



775, 670

(2) 実施例 1 (2) において、(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オンの代わりに上記(1)で得た化合物を用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして、6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.03 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.78-1.88 (m, 21H), 0.88 (s, 9H),  
0.89 (s, 9H), 2.21 (dd, J=18.1, 5.4Hz, 1H), 2.33 (t, J=7.3Hz, 2H),  
2.51 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.59 (ddd, J=18.1, 6.2, 0.6Hz, 1H),  
2.78 (dd, J=12.9, 7.1Hz, 1H), 2.87 (dd, J=12.9, 4.8Hz, 1H), 3.32-3.50 (m, 1H),  
3.67 (s, 3H), 4.02-4.17 (m, 1H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

2930, 2854, 1746, 1740, 1472, 1463, 1451, 1361, 1256, 1202, 1158, 1110, 1072,  
1033, 1006, 940, 882, 836, 775, 668

(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE<sub>1</sub> α メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.03 (2s, 6H), 0.08 (s, 6H), 0.72-1.93 (m, 23H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H),  
2.34 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.57 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.63 (dd, J=12.5, 5.1Hz, 1H),  
2.88 (dd, J=12.5, 9.0Hz, 1H), 2.96-3.12 (br, 1H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.67 (s, 3H),  
3.94-4.04 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 1H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

3514, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1436, 1387, 1361, 1256, 1202, 1174,  
1089, 1072, 1029, 1006, 939, 868, 836, 774, 667

6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGE<sub>1</sub>

F<sub>1</sub>β メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.03 (2s, 12H), 0.72-2.08 (m, 24H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H),  
2.34 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.45 (dd, J=12.9, 10.4Hz, 1H), 2.57 (t, J=7.0Hz, 2H),  
2.82 (dd, J=12.9, 4.4Hz, 1H), 3.29-3.46 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.86-4.00 (m, 1H),  
4.12-4.29 (m, 1H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

3436, 2929, 2855, 1740, 1472, 1463, 1451, 1361, 1256, 1208, 1174, 1083, 1072,  
1006, 880, 835, 774, 668

(4) 上記(3)で得た 6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジヒドロ-PGF<sub>1</sub>α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、6-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジヒドロ-PGF<sub>1</sub>α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.03 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.70-2.82 (m, 23H), 0.87 (s, 9H),  
0.89 (s, 9H), 2.34 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.0Hz, 2H),  
2.66 (dd, J=13.0, 6.6Hz, 1H), 2.75 (dd, J=13.0, 6.6Hz, 1H), 3.33-3.46 (m, 1H),  
3.68 (s, 3H), 3.92-4.30 (m, 2H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

2929, 2855, 1741, 1472, 1463, 1451, 1386, 1361, 1256, 1202, 1170, 1088, 1072,  
1006, 939, 899, 836, 812, 774, 669

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.80-2.90 (m, 25H), 2.35 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.0Hz, 2H),  
2.71 (dd, J=13.1, 5.9Hz, 1H), 2.80 (dd, J=13.1, 5.3Hz, 1H), 3.25-3.55 (m, 1H),  
3.68 (s, 3H), 4.00-4.38 (m, 2H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3400, 2924, 2853, 1740, 1450, 1418, 1348, 1273, 1208, 1175, 1088, 1063, 996, 892,  
844, 503

#### 実施例 10

6-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  (化合物 127)

実施例 9 で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.78-2.88 (m, 27H), 2.39 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.20-4.80 (br, 3H), 3.35-3.53 (m, 1H),  
4.05-4.36 (m, 2H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3368, 2924, 2853, 1708, 1450, 1418, 1278, 1224, 1088, 1063, 975, 893, 758, 667

#### 実施例 11

3-オキサ-6-チア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub> $\alpha$  メチルエステル (化合物 84)  
(1) 実施例 1 (2) において、5-メルカプトペンタン酸 メチルエステルの代わりに5-メルカプト-3-オキサペンタン酸 メチルエステルを用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして、3-オキサ-6-チア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE<sub>1</sub> メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.82-1.92 (m, 11H),  
0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.22 (dd, J=18.0, 6.4Hz, 1H), 2.40-2.82 (m, 2H),  
2.77 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.92 (d, 5.9Hz, 2H), 3.09-3.20 (m, 1H),  
3.71 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (dd, J=6.2, 1.8Hz, 1H), 4.13 (s, 2H),  
4.28-4.42 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2930, 2855, 2236, 1752, 1472, 1464, 1451, 1390, 1362, 1252, 1208, 1138, 1066,

1006, 940, 898, 837, 779, 670, 579

(1) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

3-オキサ-6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub>α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 6H), 0.83-2.22(m, 15H), 0.88(s, 9H),  
0.90(s, 9H), 2.50-2.64(m, 1H), 2.72-2.96(m, 4H), 3.74(t, J=6.6Hz, 2H),  
3.76(s, 3H), 4.07(dd, J=6.4, 1.8Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 4.18-4.33(m, 2H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup>

3514, 2929, 2855, 2235, 1758, 1472, 1464, 1451, 1388, 1362, 1251, 1214, 1138,  
1100, 1062, 1006, 927, 898, 837, 777, 668

3-オキサ-6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub>β メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.83-2.09(m, 15H), 0.88(s, 9H),  
0.90(s, 9H), 2.35(ddd, J=10.0, 6.3, 1.8Hz, 1H), 2.46-3.12(m, 4H),  
3.67-3.81(m, 2H), 3.76(s, 3H), 4.05-4.30(m, 2H), 4.08(dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H),  
4.13(s, 2H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

3469, 2952, 2929, 2855, 2236, 1758, 1472, 1463, 1451, 1389, 1361, 1252, 1214,  
1138, 1066, 1006, 927, 898, 837, 777, 669

(3) アルゴン気流下、上記(2)で得た 3-オキサ-6-チア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub>α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、3-オキサ-6-チア-9-デオキシ-9β-クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub>α メチルエステル 11,15-ビ

ス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.82-1.92 (m, 11H),  
0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.13-2.42 (m, 3H), 2.57 (ddd,  $J=9.1, 5.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H),  
2.81 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (dd,  $J=5.4, 0.8\text{Hz}$ , 2H), 3.74 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H),  
3.77 (s, 3H), 4.05-4.34 (m, 2H), 4.08 (dd,  $J=6.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.14 (s, 2H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2952, 2929, 2855, 2236, 1758, 1746, 1472, 1464, 1451, 1389, 1362, 1252, 1208,  
1138, 1100, 1006, 939, 898, 837, 777, 669

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例 1 (5) と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.92-2.00 (m, 13H), 2.22-2.48 (m, 3H), 2.65 (ddd,  $J=10.0, 6.4, 1.9\text{Hz}$ , 1H),  
2.83 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 3H),  
4.10-4.29 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.33-4.46 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3400, 2925, 2853, 2236, 1752, 1746, 1440, 1288, 1218, 1138, 1083, 1011, 955, 893,  
834, 704, 579

## 実施例 1 2

3-オキサ-6-チア-9  $\beta$ -クロロ-13,14-ジデヒドロ-16,17,18,19,20-ペンタノ  
ル-15-シクロヘキシル-9-デオキシ-PGF $_{1\alpha}$  (化合物 9 7)

実施例 1 1 で得た化合物を用い、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.92-1.94 (m, 11H), 2.16-2.48 (m, 3H), 2.64 (ddd,  $J=10.1, 6.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H),  
2.72-3.07 (m, 2H), 2.83 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.92-4.64 (m, 6H),  
4.17 (s, 2H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3368, 2924, 2854, 2236, 1734, 1450, 1429, 1348, 1278, 1230, 1132, 1083, 1008, 954,

893, 834, 758, 676, 578

### 実施例 1 3

3, 6-ジチア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル (化合物 7 7)

(1) 実施例 1 (2) において、5-メルカプトペンタン酸 メチルエステルの代わりに5-メルカプト-3-チアペンタン酸 メチルエステルを用い、実施例 1 (2) と実質的に同様にして、3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGE $_1$  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.84-1.93 (m, 11H),  
0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.22 (dd,  $J=18.0, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 2.41-2.55 (m, 1H),  
2.64-2.96 (m, 7H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.75 (s, 3H),  
4.09 (dd,  $J=6.4, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.29-4.41 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

2929, 2855, 2236, 1746, 1472, 1464, 1436, 1407, 1390, 1362, 1257, 1121, 1065,  
1006, 940, 898, 837, 778, 670

(2) 上記 (1) で得た化合物を用い、実施例 1 (3) と実質的に同様にして、下記の化合物を得た。

3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-PGF $_{1\alpha}$  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.84-2.20 (m, 15H), 0.89 (s, 9H),  
0.90 (s, 9H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 6H), 3.27 (s, 2H), 3.75 (s, 3H),  
4.08 (dd,  $J=6.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.20-4.33 (m, 2H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3436, 2929, 2855, 2236, 1740, 1472, 1463, 1436, 1387, 1362, 1256, 1100, 1062,  
1006, 898, 836, 777, 670

3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒド

ロ-PGF<sub>1</sub>β メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.83-2.07(m, 15H), 0.88(s, 9H),  
0.90(s, 9H), 2.36(ddd, J=10.0, 6.4, 1.5Hz, 1H), 2.49-3.06(m, 4H),  
2.56(dd, J=13.2, 9.4Hz, 1H), 3.00(dd, J=13.2, 4.3Hz, 1H), 3.27(s, 2H),  
3.75(s, 3H), 4.04-4.31(m, 3H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

3468, 2929, 2855, 2236, 1740, 1472, 1464, 1436, 1388, 1362, 1338, 1279, 1252,  
1100, 1066, 1006, 898, 836, 777, 670

(3) 上記(2)で得た 3,6-ジチア-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub>α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、3,6-ジチア-9-デオキシ-9β-クロロ-16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13,14-ジデヒドロ-PGF<sub>1</sub>α メチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.08(s, 6H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.80-1.92(m, 11H), 0.88(s, 9H),  
0.90(s, 9H), 2.14-2.39(m, 3H), 2.57(ddd, J=9.1, 5.0, 1.6Hz, 1H),  
2.74-2.96(m, 6H), 3.27(s, 2H), 3.75(t, J=6.7Hz, 2H), 4.05-4.34(m, 2H),  
4.09(dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H)

I R (neat) cm<sup>-1</sup> ;

2929, 2855, 2236, 1740, 1472, 1464, 1436, 1389, 1362, 1278, 1257, 1100, 1006, 962,  
927, 898, 836, 778, 669, 588

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ ppm ;

0.98-2.02(m, 13H), 2.22-2.47(m, 3H), 2.62(ddd, J=10.1, 6.4, 1.8Hz, 1H),  
2.75-2.99(m, 6H), 3.28(s, 2H), 3.76(s, 3H), 4.10(m, 2H), 4.06-4.27(m, 2H),  
4.32-4.47(m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3400, 2925, 2852, 2236, 1734, 1730, 1436, 1284, 1203, 1142, 1083, 1008, 893, 833,  
773, 692, 578

#### 実施例 1 4

3, 6-ジチア-9-デオキシ-9  $\alpha$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F<sub>1</sub>  $\beta$  メチルエステル(化合物 1 9 3)

(1) 実施例 1 3 (2) で得た 3, 6-ジチア-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F<sub>1</sub>  $\beta$  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を用い、実施例 1 (4) と実質的に同様にして、3, 6-ジチア-9-デオキシ-9  $\alpha$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F<sub>1</sub>  $\beta$  メチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得、次いで、実施例 1 (5) と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.87-2.34 (m, 15H), 2.57-3.00 (m, 8H), 3.28 (s, 2H), 3.75 (s, 3H),  
4.12-4.40 (m, 2H), 4.53-4.63 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3400, 2924, 2851, 2236, 1734, 1436, 1283, 1141, 1082, 1009, 893, 837, 689

#### 実施例 1 5

3, 6-ジチア-9-デオキシ-9  $\beta$ -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-13, 14-ジデヒドロ-P G F<sub>1</sub>  $\alpha$  (化合物 8 9)

実施例 1 3 で得た化合物を用いて、実施例 2 と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  ppm ;

0.92-2.00 (m, 11H), 2.15-3.12 (m, 10H), 3.23 (d, J=14.2Hz, 1H),  
3.32 (d, J=14.2Hz, 1H), 3.57-4.03 (br, 3H), 4.06-4.28 (m, 1H),  
4.24 (dd, J=6.2, 2.0Hz, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H)

I R (neat)  $\text{cm}^{-1}$  ;

3368, 2925, 2853, 2236, 1718, 1450, 1424, 1278, 1206, 1149, 1082, 1005, 957, 921,



893, 876, 833, 758, 670, 578

試験例 [ウシ胎児気管由来細胞 E B T r [N B L - 4] における c A M P 産生促進作用の測定]

I t o らの方法 (J. Pharmacol., 99, 13-14 (1990)) に従った。

24 ウェルプレート (住友ベークライト社製) に、ウシ胎児気管由来細胞 E B T r [N B L - 4] (大日本製薬社製) を  $6 \times 10^4$  セル/ウェルで撒き、増殖培地 (10% コウシ血清、2 mM グルタミン、非必須アミノ酸を含む MEM アール培地) で 48 時間培養した。続いて、被験化合物及び 0.5 mM の 3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含む 0.5 ml の増殖培地で 15 分間培養した。反応終了後、細胞をリン酸緩衝液 ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  不含) で洗浄し、65% エタノール水溶液 0.6 ml を加え 4℃ で 1 時間放置し、生成した c A M P を抽出した。溶媒を遠心エバポレーターで留去した後、c A M P 量を c A M P E I A S y s t e m (アマシャム社製) を用いて測定した。

P G D<sub>2</sub> を 10  $\mu$  M の濃度で添加して求められる c A M P 量を 100% としたときの 50% の c A M P 量を産生するために必要な薬物濃度を、E C<sub>50</sub> 値として求めた。

この結果を表 1 に示した。

表 1

| 化合物                | c A M P 産生促進作用<br>E C <sub>50</sub> (nM) |
|--------------------|--|
| 化合物 19             | 17.3                                     |
| 化合物 97             | 5.13                                     |
| P G D <sub>2</sub> | 124                                      |

注) 表中の化合物 19 及び 97 は、前記実施例で製造した化合物である。被験化合物はエタノール溶液とし、コントロールは溶媒処理群として比較を行った。

以上の結果、化合物 19 及び 97 は、強力な c A M P 産生促進作用を有するこ

とが判る。

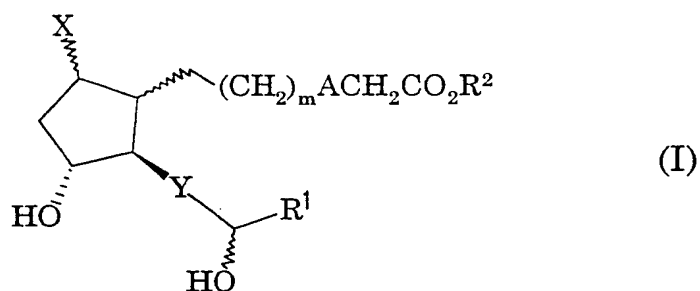
#### 産業上の利用可能性

本発明化合物はプロスタグランジンD<sub>2</sub>様のアゴニスト作用を示し、腎疾患、虚血性心疾患及び心不全、高血圧などの循環器疾患並びに緑内障等の治療剤として有用である。

また、本発明化合物は十分な睡眠誘発作用を有し、しかも安定性、脳内移行性も優れており、睡眠誘発作用を示す医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式(I)



[式中、Xは $\alpha$ 又は $\beta$ 置換のハロゲン原子を示し、  
Yはエチレン基、ビニレン基又はエチニレン基を示し、

Aは式 $O(CH_2)_n$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、

式 $O(CH_2)_qO(CH_2)_r$ 、

式 $O(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は

式 $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$

(各式中、nは1～5の整数を示し、pは0、1又は2を示し、qは1～3の整数を示し、rは0又は1を示す。)で表される基を示し、

$R^1$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ アルケニル基、

$C_{5-10}$ アルキニル基又は架橋環式炭化水素基を示し、

$R^2$ は水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基又は $C_{3-10}$ シクロアルキル基を示し、

mは0、1又は2を示す。]で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

2. 式(I)において、 $R^1$ が $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルキル $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルキル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルケニル基、 $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルキニル基又は架橋環式

炭化水素基である請求の範囲 1 に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

3. 式(I)において、Xが $\alpha$ 又は $\beta$ 置換の塩素原子又は臭素原子であり、 $R^1$ が $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{5-10}$ 分枝鎖状アルケニル基であり、 $R^2$ が水素原子又は $C_{1-10}$ アルキル基である請求の範囲 2 に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

4. 式(I)において、Yがビニレン基である請求の範囲 1 ～ 3 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

5. 式(I)において、Yがエチニレン基である請求の範囲 1 ～ 3 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

6. 式(I)において、

Aが式 $S(O)_p(CH_2)_n$ 、

式 $S(O)_p(CH_2)_qS(O)_p(CH_2)_r$ 又は

式 $S(O)_p(CH_2)_qO(CH_2)_r$ （各式中、 $n$ は1～5の整数を示し、 $p$ は0、1又は2を示し、 $q$ は1～3の整数を示し、 $r$ は0又は1を示す。）で表される基である請求の範囲 1 ～ 5 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

7.  $p = 0$ である請求の範囲 6 に記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物。

8. 請求の範囲 1 ～ 7 のいずれかに記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06162

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C405/00, A61K31/5575, A61P9/10, 27/06, 25/20, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C405/00, A61K31/5575, A61P9/10, 27/06, 25/20, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | EP, 510154, A1 (Schering A.G.),<br>28 October, 1992 (28.10.92)<br>& JP, 5-503713, A                               | 1-8                   |
| X         | JP, 7-285929, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>31 October, 1995 (31.10.95),<br>pages 2 to 5 (Family: none) | 1-8                   |
| X         | WO, 95/18101, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.),<br>06 July, 1995 (06.07.95)<br>& JP, 7-233144, A                    | 1-8                   |
| X         | WO, 95/06634, A1 (Schering A.G.),<br>09 March, 1995 (09.03.1995)<br>& JP, 9-501943, A                             | 1-8                   |
| X         | WO, 94/08959, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.),<br>28 April, 1994 (28.04.94)<br>& JP, 6-192218, A                   | 1-8                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 December, 2000 (04.12.00)

Date of mailing of the international search report  
19 December, 2000 (19.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

|  |   |                  |
|--|---|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  |   |                  |
| Int. Cl <sup>7</sup> C07C405/00, A61K31/5575, A61P9/10, 27/06, 25/20, 43/00  |   |                  |
| B. 調査を行った分野  |   |                  |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))   |   |                  |
| Int. Cl <sup>7</sup> C07C405/00, A61K31/5575, A61P9/10, 27/06, 25/20, 43/00  |   |                  |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの   |   |                  |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  |   |                  |
| REGISTRY (STN), CA (STN)   |   |                  |
| C. 関連すると認められる文献  |   |                  |
| 引用文献の<br>カテゴリー*  | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X  | EP, 510154, A1 (Schering A. G.) 28. 10月. 1992 (28. 10. 92)<br>& JP, 5-503713, A         | 1-8              |
| X  | JP, 7-285929, A (大正製薬株式会社) 31. 10月. 1995 (31. 10. 95) 第2-5頁<br>(ファミリーなし)                | 1-8              |
| X  | WO, 95/18101, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.) 6. 7月. 1995 (06. 07. 95) & JP, 7-233144, A | 1-8              |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。  |   |                  |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |   |                  |
| 国際調査を完了した日   | 国際調査報告の発送日  |                  |
| 04. 12. 00   | 19.12.00  |                  |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号 100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号  | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>前田 憲彦 印   | 4H 8318          |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3443  |   |                  |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                  |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X                     | WO, 95/06634, A1 (Schering A. G.) 9. 3月. 1995 (09. 03. 1995)<br>& JP, 9-501943, A           | 1-8              |
| X                     | WO, 94/08959, A1 (Taisho Pharmaceutical Co.) 28. 4月. 1994 (28. 04. 94)<br>& JP, 6-192218, A | 1-8              |